

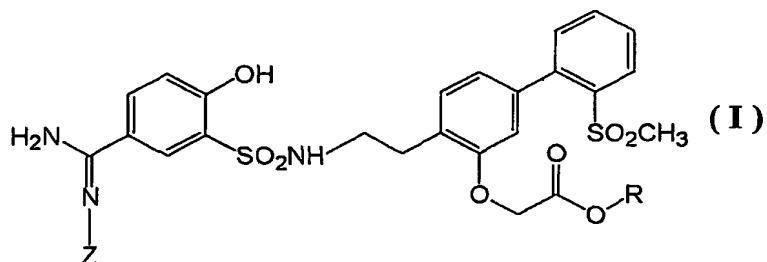
明細書

併用医薬

〔技術分野〕

本発明は、抗血小板薬と5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩とを組み合わせてなる医薬に関するものである。

さらに詳しく述べれば、本発明は、抗血小板薬と、直接的かつ選択的な活性化血液凝固第X因子（以後Xa因子という）阻害薬である、一般式



（式中のRは水素原子または低級アルキル基であり、Zは水素原子または水酸基である）で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩とを組み合わせてなる医薬に関するものである。

〔背景技術〕

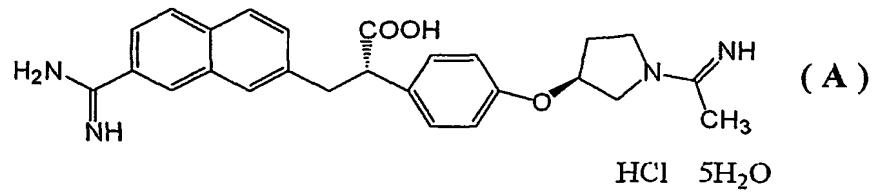
近年、血小板の活性化が血栓形成に重要な働きをしていることが見出されており、血小板の活性化を低下させる抗血小板薬が、血栓形成が関与する種々の疾患の予防もしくは治療に使用されてきている。血栓が関与する疾患としては、血管内部に血栓が形成することにより直接的または間接的に引き起こされる血栓塞栓症が挙げられ、1) 例えば、不安定狭心症、心筋梗塞、脳血栓症など、形成した血栓が次第に大きくなり血液がその先に流れなくなることに起因する疾患（血栓症）、2) 例えば、エコノミークラス症候群、心原性脳塞栓症など、形成した血栓が血流に乗って流れその先の血管を詰まらせてしまうこと起因する疾患（塞栓症）

) とに分類される(非特許文献 1)。これら血栓塞栓症は上述のごとく、血栓あるいは塞栓の二通りの原因により惹起されるため、閉塞部位において血流改善を図るのみでは必ずしも満足できる効果が得られるとは限らず、血栓形成を抑制してその成長や運搬を阻止することが重要である。

現在、抗血小板薬としてアスピリン、シロスタゾール、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル等が血栓塞栓症の予防および治療のために使用されている。しかしながら、抗血小板薬は血小板の活性化を抑制する一方で、出血傾向というリスクを有しているため(非特許文献 2 および 3)、血栓形成の抑制効果を期待して使用量を增量するということが実施しにくく、血栓塞栓症の予防または治療薬として更なる改善が要請されている。

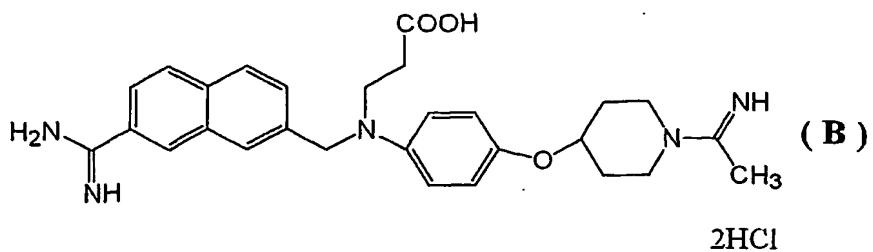
これまで、血栓塞栓症の予防および治療に有効であるとして、抗血小板薬と Xa 因子の阻害剤との併用例が、例えば下記文献で提案されている。

- (a) 間接的な Xa 因子阻害薬である低分子量ヘパリンまたはヘパリノイド化合物と血小板凝集拮抗剤との併用例(特許文献 1)。
- (b) 間接的な Xa 因子阻害薬である低分子量ヘパリンとグリコプロテイン-I I b / I I I a 拮抗剤との併用例(特許文献 2)。
- (c) 間接的な Xa 因子阻害薬である合成オリゴ糖、または直接的な Xa 因子阻害薬である、式、

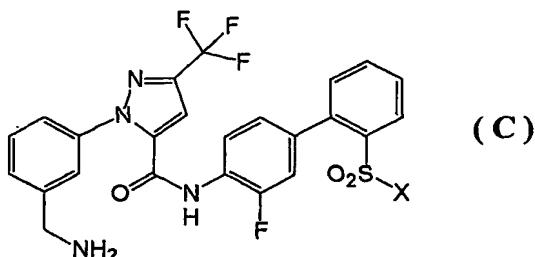


で表される DX-9065a と、アスピリン、チクロピジン、ジピリダモール、クロピドグレルまたはシロスタゾールとの併用例(特許文献 3)。

- (d) 直接的な Xa 因子の阻害薬である前記式(A)で表される DX-9065a または、直接的な Xa 因子の阻害薬である、式、

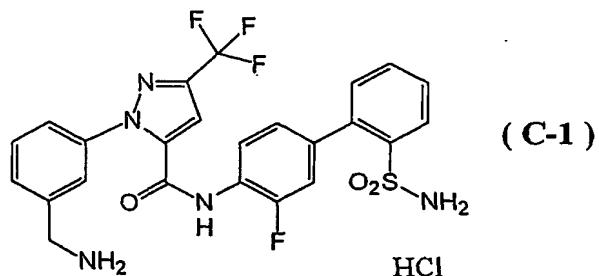


で表される YM-60828、または直接的な Xa 因子阻害薬である、一般式、



(式中の X はメチル基またはアミノ基) で表される化合物と、アスピリン又はグリコプロテイン-I Ig / IIIa 阻害薬との併用例（特許文献 4）。

(e) 直接的な Xa 因子阻害薬である、式、



で表される DPC423 とアスピリンとの併用例（非特許文献 4）。

しかしながら、上記の併用例で提案されている Xa 因子阻害薬は、本発明の直接的な Xa 因子阻害薬とは阻害メカニズムが全く異なる間接的な Xa 因子阻害薬であるか、あるいは本発明に係る前記一般式 (I) で

表される 5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体とは化学構造が大きく異なる薬物である。

さらに、上記の併用例で認められている効果は、動脈血栓症のモデルにおける血栓形成部位での血流を改善するという効果のみであり、本発明のような、1) 血栓形成量の低減効果、2) 血液凝固亢進状態の改善効果については何ら報告されていない。

以上のごとく、本発明の、抗血小板薬と前記一般式（I）で表される 5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体との組み合わせが、血栓塞栓症の予防または治療において好適な組み合わせであることは全く知られていない。

本発明は、血栓塞栓症の予防または治療効果に優れた併用医薬を提供することである。

特許文献

1. 特表 2001-506603号公報
2. 特表 2003-526617号公報
3. 特表 2002-504110号公報
4. 特表 2002-538226号公報

非特許文献

1. 「メルクマニュアル 第17版 日本語版」，第11節，132章，血栓性疾患
2. 脇 昌子、外1名，「臨床科学」，1998年，第34巻，第1号，p.52-60
3. 池田 康夫，「Medical Practice」，2002年，第19巻，第5号，p.839-844
4. PANCRAS C. WONG、外8名，「Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics」，2002年，第303巻，第3号，p.993-1000

[発明の開示]

本発明者は、上記課題に鑑み鋭意研究を重ねた結果、抗血小板薬とある種の 5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体とを組み合わせて使用することにより、1) 相乗的に増強された血栓形成量低減効果、2) 単独使用では認められない優れた血液凝固亢進状態の改善効果、という二つの顕著な効果を發揮することを見出した。本発明者等は、これら知見に基づいて研究を重ねた結果、本発明を成すに至つ

た。

すなわち、本発明は、

[1] 抗血小板薬と、前記一般式（I）で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩とを組み合わせてなる医薬；

[2] 抗血小板薬がアスピリン、ジピリダモール、シロスタゾール、チクロピジン、およびクロピドグレルの群から選択される化合物である、前記〔1〕記載の医薬；

[3] 抗血小板薬がアスピリン、ジピリダモール、シロスタゾール、およびチクロピジンの群から選択される化合物である、前記〔1〕記載の医薬；

[4] 5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体が、
〔4-〔2-〔2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ〕エチル〕-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸n-ブチル、〔4-〔2-〔2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ〕エチル〕-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸、〔4-〔2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル〕-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸n-ブチルおよび〔4-〔2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル〕-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸の群から選ばれる化合物である、前記〔1〕記載の医薬；

[5] 血栓塞栓症の予防または治療剤である、前記〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の医薬；

[6] 血栓塞栓症が動脈性血栓塞栓症である、前記〔5〕記載の医薬；

[7] 血栓塞栓症が静脈性血栓塞栓症である、前記〔5〕記載の医薬；

[8] 動脈性血栓塞栓症が、不安定狭心症、心筋梗塞、脳血栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、慢性動脈閉塞症、心原性脳梗塞症、末梢動脈閉塞症または冠動脈インターベンションに起因する閉塞症である、前記〔6〕記載の医薬；

[9] 静脈性血栓塞栓症が、静脈洞血栓症、旅行者血栓症、肺塞栓症または深部静脈血栓症である、前記〔7〕記載の医薬；などを提供するも

のである。

更に詳細に説明すれば、本発明者らは、

1) ラットを用いた血栓形成抑制試験において、抗血小板薬であるシロスタゾールの単独使用、または、Xa因子の直接的かつ選択的な阻害薬である〔4-[2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸の単独使用では有意な血栓形成の抑制効果を発揮しない用量において、シロスタゾールと〔4-[2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸とを組み合わせて使用することにより、有意に卓越した相乗的な血栓形成量の低減効果を発揮すること；および、
2) ウサギを用いた血液凝固亢進状態の改善効果確認試験において、抗血小板薬であるアスピリン、ジピリダモールまたはシロスタゾール、あるいは〔4-[2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸を単独で使用した場合では血液凝固亢進状態の改善効果が認められなかつたのに対し、同用量にてそれぞれ組み合わせて使用することで意外にも有意に血液凝固亢進状態を改善できる；というこれまでに知られていない優れた効果を発揮することを確認した。

以上の通り、抗血小板薬と、前記一般式(I)で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体とを組み合わせた医薬は、1) 相乗的に増強された血栓形成量の低減効果、2) 単独使用では認められない優れた血液凝固亢進状態の改善効果、を発揮するものであり、広範囲な血栓塞栓症の患者に対してきわめて好適な医薬である。

また、本発明の医薬により、抗血小板薬を增量することなく十分に血栓塞栓症の予防または治療を実施でき、あるいは抗血小板薬の使用量を低減することができ、抗血小板薬による出血という従来懸念されていたリスクを低減することが可能になるので、患者のためにより安全にかつ安心して抗血小板薬を使用できるという優れた医薬である。

本発明における抗血小板薬としては、1) アラキドン酸代謝阻害剤(例えばアスピリン、オザグレル、イコサペント酸エチル、ジラゼプ)、2) ADP受容体阻害薬(例えば、チクロピジン、クロピドグレル、プラスグレル)、3) グリコプロテイン-IIb/IIa拮抗薬(例えば、

アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、ラミフィバン)、4) フオスホジエステラーゼ阻害薬(例えばシロスタゾール、ジピリダモールなど)、5) アデニルサイクラーゼ活性化薬(例えば、ベラプロストナトリウム、チクロピジン、リマプロスト、ベラプロスト)、6) セロトニン5-HT₂受容体拮抗薬(例えば、サルポグレラート)、7) トロンボキサンA2受容体拮抗薬(例えば、S-18204)などが挙げられ、なかでもアスピリン、チクロピジン、シロスタゾール、ジピリダモール、クロピドグレルが好ましい。

本発明に係る前記一般式(I)の化合物において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、ヘキシリル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、なかでもn-ブチル基が最も好ましい。また、Zとしては水酸基が好ましく、水酸基を有する化合物およびその薬理学的に許容される塩は、経口吸収が良好な化合物である。

また具体的には、前記一般式(I)で表される化合物として、[4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸n-ブチル(化合物Ia)、[4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸(化合物Ib)、[4-[2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸n-ブチル(化合物Ic)および[4-[2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸(化合物Id)が好ましく、なかでも経口薬としては[4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸n-ブチル(化合物Ia)が最も好ましい。

本発明に係る前記一般式(I)の化合物において、薬理学的に許容される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫

酸、酢酸、リン酸などの鉱酸との塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トシルスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との塩、モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、リジン等の有機塩基との塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基との塩を挙げができる。

また、前記一般式(I)で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の医薬において、好ましい組み合わせの例としては、例えば、

1) [4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸n-ブチル(化合物Ia)とシロスタゾール;

2) [4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸n-ブチル(化合物Ia)とジピリダモール;

3) [4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸n-ブチル(化合物Ia)とアスピリン;

4) [4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸n-ブチル(化合物Ia)とチクロピジン;

5) [4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸n-ブチル(化合物Ia)とクロピドグレル;などが挙げられるが、なかでも化合物Iaとシロスタゾールとの組み合わせが経口薬として最も好ましい。

本発明における血栓塞栓症の予防とは、初発の発症予防に限らず、その再発予防も含まれる。また、血栓塞栓症の治療とは、発症病状の改善

に限らず、発症病状の悪化もしくは進展防止も含まれる。

本発明における血栓塞栓症としては、

- 1) 動脈性血栓症：不安定狭心症、心筋梗塞、脳血栓、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、慢性動脈閉塞症、末梢動脈閉塞症、冠動脈インターベンション（例えば、冠動脈バルーン形成術、冠動脈ステント植え込み術、冠動脈アテローム切除術などを含む）に起因する閉塞、人工血管置換術または人工弁置換後の閉塞など；
- 2) 動脈性塞栓症：心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、慢性動脈閉塞症、閉塞性動脈硬化症、一過性脳虚血発作、冠動脈インターベンション（例えば、冠動脈バルーン形成術、冠動脈ステント植え込み術、冠動脈アテローム切除術などを含む）に起因する閉塞、人工血管置換術または人工弁置換後の閉塞など；
- 3) 静脈性血栓症：深部静脈血栓症、静脈洞血栓症、血栓起因の血栓後症候群など；
- 4) 静脈性塞栓症：エコノミークラス症候群などをはじめとする旅行者血栓症、肺閉塞症、深部静脈血栓症、血栓起因の血栓後症候群など；が挙げられる。本発明の医薬は、血栓症及び塞栓症の両方の疾患に有用である優れた医薬であり、広範囲の血栓塞栓症の患者に用いることができる。

本発明における前記一般式（I）で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩は、例えば、国際公開第02/28827号パンフレットに記載の方法あるいはそれに準ずる方法により製造することができる。

本発明の医薬とは、抗血小板薬と前記一般式（I）で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩とを組み合わせてなるものであり、それぞれ単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一または異なる投与経路による同時投与、および別個の製剤としての同一または異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態も含むものである。

上述の、間隔をずらした投与とは、抗血小板薬と前記一般式（I）で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩のそれぞれの投与回数は同じでも異なっていてもよいが、所望の予防または治療効果を発揮するには両者を

時間的に接近して投与するのが望ましい。また、投与の順番は併用する薬物の種類に応じて適宜決定することができる。なかでも、抗血小板薬と、前記一般式（I）で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩とを組み合わせることにより得られる本発明の医薬は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容される坦体と公知の方法にしたがって混合することにより製剤化することができ、別々に製剤化する場合は、それぞれ有効成分を製剤化したものをキットとして供してもよい。例えば、本発明の医薬は、
1) 抗血小板薬を含有する医薬組成物と前記一般式（I）で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物とからなるキット；
2) 抗血小板薬と前記一般式（I）で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を併有する医薬組成物；などとして用いられる。

本発明の医薬の投与経路は、特に限定されず、抗血小板薬と前記一般式（I）で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩とを、別々あるいは同一に薬理学的に許容される坦体などと混合し製剤化し、経口的あるいは非経口的に投与することができる。経口投与製剤としては、例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、ドライシロップ剤など、非経口投与製剤としては、注射剤、座剤、貼付剤などを挙げることができる。

上記薬理学的に許容される坦体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機坦体物質が用いられ、通常の調剤学的手法に従い、剤型に応じ適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤、界面活性化剤、可溶化剤、pH調節剤、保存剤、防腐剤、酸化防止剤、着色剤、甘味剤などとして配合し、調剤することができる。

例えば、散剤または顆粒剤は、有効成分に必要に応じ、適当な賦形剤、滑沢剤などを加え、よく混和して散剤もしくは顆粒剤とする。

錠剤は、有効成分に必要に応じ、適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などを加え、常法に従い打錠して錠剤とする。さらに必要に応じ、適宜コーティングを施し、フィルムコート錠、糖衣錠、腸溶性皮錠などにする。

カプセル剤は、有効成分に必要に応じ、適当な賦形剤、滑沢剤などを加え、よく混和した後、あるいは又、常法により、顆粒あるいは細粒とした後、適当なカプセルに充填してカプセル剤とする。

更に、このような経口投与製剤の場合は、治療方法に応じて速放性あるいは徐放性製剤とすることもできる。

注射剤は、有効成分に必要に応じ、適当な安定化剤、界面活性化剤、可溶化剤、緩衝剤、等張化剤、pH調節剤、等張化剤、分散剤、保存剤、溶解補助剤などを適宜配合することができる。

本発明の医薬の投与量は、個々の有効成分の投与量に準ずればよく、患者の年齢、体重、疾患の程度、投与時間、投与タイミング、薬剤の組み合わせ、治療効果等によって適宜決定される。例えば、シロスタゾールとしては、経口投与の場合、概ね1日あたり150～400mg、ジピリダモールとしては、経口投与の場合、概ね1日あたり50～400mg、チクロピジンとしては、経口投与の場合、概ね1日あたり150～300mg、アスピリンとしては、経口投与の場合、概ね1日あたり50～320mg、クロピドグレルとしては、経口投与の場合、概ね1日あたり50～300mgの範囲内で投与することができる。これら抗血小板薬と組み合わせて使用する前記一般式(I)で表される化合物の投与量は、経口投与の場合、概ね1日あたり1～1000mg、非経口投与の場合、概ね1日あたり0.1～500mgである。抗血小板薬と前記一般式(I)で表される化合物を併用することにより上記のごとく薬効を増強することができるため、それら投与量を適宜調整することができ、状況に応じて抗血小板薬の投与量を減量することもできる。

[発明を実施するための最良の形態]

本発明の内容を以下の試験例により更に詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

(試験例1)

血栓形成抑制効果

ラット(Sprague-Dawleyラット、雄性)をA、B、C、Dの4群に分け、AおよびB群には0.5%メチルセルロースを、CおよびD群にはシロスタゾール(100mg/kg)を経口投与した。1時間後に、0.05Mの水酸化ナトリウム水溶液を含む生理食塩液に溶解した〔4-〔

2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2' -メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸(化合物 I d) (3 mg / kg) をBおよびD群に、0.05 Mの水酸化ナトリウム水溶液を含む生理食塩液をAおよびC群に皮下投与した。この時同時にA～D群全てに、20%ウレタン溶液を5 mL / kgを腹腔内に投与することにより麻酔を施した。さらに1時間経過後、あらかじめ正中線切開により露出させたA～D群全ての腹部大動脈表面に50%塩化第II鉄溶液に浸したろ紙(4 X 5 mm)を5分間接触させ血栓形成を誘発した。ろ紙を取り除いてから25分間静置した後、腹部大動脈を、血栓誘発部位の上部および下部においてそれぞれ縫合糸で結さつし、摘出した。摘出した腹部大動脈内部に付着した血栓を全て回収し、1 mL の0.05 Mの水酸化ナトリウム水溶液に溶解し試験液とした。試験液中に溶解している血栓中の総タンパク質量を、Coomasie Plus Protein Assay Kit (PIERCE社) を用いて定量し、これを血栓形成量の指標とした。

結果を表1に示した。シロスタゾールおよび化合物I dの単独投与であるBおよびC群は、対象群であるA群に対し有意な血栓形成量の抑制効果は確認されなかった。これに対し、シロスタゾールと化合物I dとを組み合わせて使用したD群では、BおよびC群に対し、相乗的に増強された血栓形成量の抑制効果を確認することができた。尚、表1中のー印は薬物未処置を意味し、*印は対照群と統計学的有意差(危険率5%以下)があることを示す。

[表1]

群	例数	シロスタゾール	化合物 I d	血栓中総タンパク質量 (mg)
A (対照群)	4	—	—	1. 52±0. 39
B (単独使用群)	4	—	3mg/kg	0. 94±0. 30
C (単独使用群)	3	100mg/kg	—	1. 39±0. 45
D (併用群)	3	100mg/kg	3mg/kg	0. 27±0. 06*

(試験例 2)

血液凝固亢進状態の改善効果

ウサギ（日本白色種、雄性）からクエン酸採血し、30～60分間室温放置した血液を全血液として試験に用いた。活性化全血液凝固時間測定用チューブ（ヘモクロントレースチューブ P 214、International Techidyne Corporation）に、全血液376μL、ジメチルスルホキシド4μL、250mM塩化カルシウム水溶液20μLを注入し軽く攪拌した後、これを対照として、血液凝固計（ヘモクロントレースチューブ P 214、International Techidyne Corporation）にて活性化全血凝固時間を測定した。対照におけるジメチルスルホキシド4μLの代わりに、測定用チューブ内での最終濃度が1μMになるよう調整したアスピリン、ジピリダモールまたはシロスタゾールのジメチルスルホキシド溶液2μLと、ジメチルスルホキシド2μLを用いて、同様に活性化全血凝固時間を測定し、抗血小板薬単独での効果を検討した。一方、対照におけるジメチルスルホキシド4μLの代わりに、測定用チューブ内での最終濃度が0.1μMになるよう調整した化合物I dのジメチルスルホキシド溶液2μLと、ジメチルスルホキシド2μLを用いて、同様に活性化全血凝固時間を測定し、化合物I d単独での効果を検討した。またさらに、対照におけるジメチルスルホキシド4μLの代わりに、測定用チューブ内での最終濃度が1μMになるよう調整したアスピリン、ジピリダモールまたはシロ

スタゾールのジメチルスルホキシド溶液 $2\text{ }\mu\text{L}$ と、測定用チューブ内の最終濃度が $0\text{. }1\text{ }\mu\text{M}$ になるよう調整した化合物I d のジメチルスルホキシド溶液 $2\text{ }\mu\text{L}$ とをそれぞれ組み合わせて用いて、同様に活性化全血凝固時間を測定し、各抗血小板薬と化合物I dとの併用における効果を検討した。

結果を表2に示した。アスピリン、ジピリダモールまたはシロスタゾールそれぞれの $1\text{ }\mu\text{M}$ での単独使用は、いずれも対照に対して活性化全血凝固時間の有意な延長効果を示さなかった（表2のB～D）。また、化合物I d も $0\text{. }1\text{ }\mu\text{M}$ での単独使用では、対照に対して有意な活性化全血凝固時間の延長効果を示さなかった（表2のE）。これに対し、これら単独では活性化全血凝固時間の延長効果を示さない用量である $1\text{ }\mu\text{M}$ のアスピリン、ジピリダモールまたはシロスタゾール各々と、単独では活性化全血凝固時間の延長効果を示さない用量である $0\text{. }1\text{ }\mu\text{M}$ の化合物I d をそれぞれ組み合わせた場合のみにおいてのみ、対照に対して有意な活性化全血凝固時間の延長が認められた（表2のF～H）。尚、表2中の*印は対照群と統計学的有意差（危険率5%以下）があることを示す。

[表2]

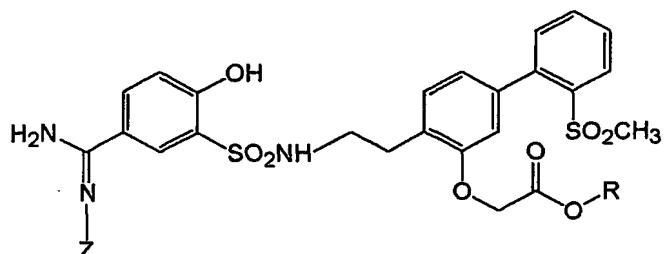
	活性化凝固時間 (秒、平均±標準誤差)
A 対照	218±5.1
B 単独 (アスピリン 1 μM)	215±16.3
C 単独 (ジビリダモール 1 μM)	210±10.9
D 単独 (シロスタゾール 1 μM)	205±5.8
E 単独 (化合物 I d 0. 1 μM)	228±9.0
F 併用 (アスピリン 1 μM + 化合物 I d 0. 1 μM)	253±5.2 *
G 併用 (ジビリダモール 1 μM + 化合物 I d 0. 1 μM)	264±3.5 *
H 併用 (シロスタゾール 1 μM + 化合物 I d 0. 1 μM)	245±13.0 *

[産業上の利用可能性]

抗血小板薬と前記一般式 (I) で表される 5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩とを組み合わせた本発明の医薬は、使用することにより、相乗的に増強された血栓形成の抑制効果を有すると共に、血液凝固亢進状態の改善効果が付与された優れた特性を有する。それ故、広範囲な血栓塞栓症の予防または治療の為の医薬として好適である。また、さらに抗血小板薬の使用量を增量することなく、十分に血栓塞栓症の予防または治療を実施でき、あるいは抗血小板薬の使用量を減量することができるため、従来懸念されていた抗血小板薬を使用することによる出血傾向の増大というリスクを低減することが可能であり、抗血小板薬を患者のためにより安全に安心して使用できるという優れた医薬である。

請求の範囲

1. 抗血小板薬と、一般式



(式中の R は水素原子または低級アルキル基であり、Z は水素原子または水酸基である) で表される 5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩とを組み合わせてなる医薬。

2. 抗血小板薬がアスピリン、ジピリダモール、シロスタゾール、チクロピジン、およびクロピドグレルの群から選択される化合物である、請求項 1 記載の医薬。

3. 抗血小板薬がアスピリン、ジピリダモール、シロスタゾールおよびチクロピジンの群から選択される化合物である、請求項 1 記載の医薬。

4. 5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体が、
〔4-〔2-〔2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ〕エチル〕-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸 n-ブチル、〔4-〔2-〔2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ〕エチル〕-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸、〔4-〔2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル〕-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸 n-ブチルおよび〔4-〔2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル〕-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸の群から選ばれる化合物である、請求項 1 記載の医薬。

5. 血栓塞栓症の予防または治療剤である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬。

6. 血栓塞栓症が動脈性血栓塞栓症である、請求項 5 記載の医薬。

7. 血栓塞栓症が静脈性血栓塞栓症である、請求項 5 記載の医薬。
8. 動脈性血栓塞栓症が、不安定狭心症、心筋梗塞、脳血栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、慢性動脈閉塞症、心原性脳梗塞症、末梢動脈閉塞症または冠動脈インターベンションに起因する閉塞症である、請求項 6 記載の医薬。
9. 静脈性血栓塞栓症が、静脈洞血栓症、旅行者血栓症、肺塞栓症または深部静脈血栓症である、請求項 7 記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/013982

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/195, 31/216, 31/4365, 31/519, 31/616, 45/00,
A61P7/02, 9/04, 9/10, 11/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/195, 31/216, 31/4365, 31/519, 31/616, 45/00,
A61P7/02, 9/04, 9/10, 11/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2002/028827 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 April, 2002 (11.04.02), All references; particularly, Claims 3 to 7, 9, 11, 12; page 28, lines 16 to last line; examples 8, 11, 18 to 20 & EP 1331221 A1	1-9
Y	JP 2003-104957 A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 April, 2003 (09.04.03), Particularly, Par. Nos. [0002], [0051] to [0053] (Family: none)	1-9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 December, 2004 (07.12.04)Date of mailing of the international search report
28 December, 2004 (28.12.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/013982

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2003/000256 A1 (BAYER HEALTHCARE AG, DE), 03 January, 2003 (03.01.03), Particularly, page 1, lines 9 to 25; page 32, lines 1 to 18; page 40, lines 1 to last line & DE 10129725 A1	1-9
Y	JP 2002-504110 A (SANOFI-SANTE LABO.), 05 February, 2002 (05.02.02), Particularly, Claims; page 7, lines 2 to 6; page 77, line 21 to page 79, line 1; page 84, Fig. 1 & EP 986376 A1 & US 6541488 B1	1-9
Y	JP 8-217692 A (Nippon Steel Corp., Nippon Steel Chemical Co., Ltd.), 27 August, 1996 (27.08.96), Particularly, Par. No. [0005] (Family: none)	1-9
Y	JP 9-20681 A (Behringwerke AG.), 21 January, 1997 (21.01.97), Particularly, Par. Nos. [0003] to [0004] & EP 732102 A2	1-9
Y	JP 7-258103 A (Kyo Keisei), 09 October, 1995 (09.10.95), Particularly, Par. Nos. [0049], [0064]; page 12, Fig. 7 & DE 4432549 A1 & KR 9711555 B1	1-9
A	Pancras C.W., Earl J.C., Oliver N., Carol A.W., Adrienne R., Antithrombotic actions of selective inhibitors of blood coagulation factor X a in rat models of thrombosis, Thrombosis Research, 1996, Vol.83, No.2, pages 117 to 126, particularly, page 118, lower part to page 119, line 12, Arterio-venous shunt model, page 121, Fig. 2	1-9
A	Yasuo IKEDA, "Kokesshobanyaku no Rinsho Koka to Tsukaikata", Medical Practice, 2002, Vol.19, No.5, pages 839 to 844, particularly, pages 843 to 844	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K31/195, 31/216, 31/4365, 31/519, 31/616, 45/00, A61P7/02, 9/04, 9/10, 11/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K31/195, 31/216, 31/4365, 31/519, 31/616, 45/00, A61P7/02, 9/04, 9/10, 11/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 2002/028827 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2002.04.11 全文献、特に、請求の範囲3~7、9、11、12、第28頁の第16行~最終行、実施例8、11、18~20などを参照。 & EP 1331221 A1	1-9
Y	JP 2003-104957 A (キッセイ薬品工業株式会社) 2003.04.09 特に、[0002]、[0051]-[0053]などを参照。 (ファミリーなし)	1-9
Y	WO 2003/000256 A1 (BAYER HEALTHCARE AG, DE) 2003.01.03	1-9

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.12.2004

国際調査報告の発送日

28.12.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

福井 美穂

4P 3337

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C(続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
	特に、第1頁第9行～第25行、第32頁第1行～第18行、第40頁第11行～最終行などを参照。 & DE 10129725 A1	
Y	JP 2002-504110 A (サノフィーサンテラボ) 2002.02.05 特に、特許請求の範囲、第7ページ第2行～第6行、第77頁第21行～第79頁第1行、第84ページの図1などを参照。 & EP 986376 A1 & US 6541488 B1	1-9
Y	JP 8-217692 A (新日本製鐵株式会社、新日鐵化学株式会社) 1996.08.27 特に、[0005]などを参照。 (ファミリーなし)	1-9
Y	JP 9-20681 A (ベーリングヴエルケ・アクチエングゼルシャフト) 1997.01.21 特に、[0003]-[0004]などを参照。 & EP 732102 A2	1-9
Y	JP 7-258103 A (許桂成) 1995.10.09 特に、[0049]、[0064]、第12頁の図7などを参照。 & DE 4432549 A1 & KR 9711555 B1	1-9
A	Pancras C W, Earl J C, Oliver N, Carol A W, Adrienne R. Antithrombotic actions of selective inhibitors of blood coagulation factor X a in rat models of thrombosis, Thrombosis Research, 1996, Vol.83, No.2, p age 117-126. 特に、第118頁下～第119頁12行のArterio-venous shunt modelの 項、第121頁の図2などを参照。	1-9
A	池田康夫. 抗血小板薬の臨床効果と使い方, Medical Practice, 2002, Vol.19, No.5, page 839-844. 特に、第843頁～第844頁などを参照。	1-9